ITEM 330 : DIURÉTIQUES

Diurétique = ↗ l'élimination rénal de sodium et d'eau par inhibition de la réabsorption rénale de sodium.
- **99 %** du Na filtré est réabsorbé, dont **2/3** au niveau du **tube contourné proximal** et **25 %** au niveau de l'**anse de Henlé.**

CLASSIFICATION

- Action sur des pompes Na-K ATPase dépendante des membranes basolatérales : indispensable au transport du sodium.
→ Chaque segment du néphron a un mécanisme d'entrée du sodium unique, la branche du TCP réabsorbe **60-65 %** du sodium, la branche de Henlé réabsorbe **20-25 %**, le TCD **6-8 %** et le tube collecteur **1-3 %.**

Diurétiques proximaux

Non utilisés dans le traitement des syndromes œdémateux ou de l'HTA.
Inhibiteur de l'anhydrase carbonique au niveau du tube contourné proximal : acétazolamide.
Substances osmotiques : mannitol, glycérol.

Inhibiteur de SGLT2 *(Collège Pharmaco)*

= Inhibiteurs du **co-transporteur sodium-glucose** : Dapagliflozine, Empagliflozine, Canagliflozine.
- Bloque ces récepteurs au niveau du **tube contourné proximal** engendrant une **perte urinaire de sodium et de glucose** .
- Indiqués en cas de **diabète de type II** et plus récemment en cas **d'insuffisance cardiaque à FE altérée.**
- Effets indésirables :
  . Augmentation du **risque d'infection génital** (liée à la glycosurie) et de **gangrène de Fournier.**
  . Augmentation du risque **d'acido-cétose euglycémique.**

Diurétiques de l'anse

= Inhibe la réabsorption de Na dans la branche ascendante de l'anse de Henlé.
Furosémide (Lasilix®), **bumétanide** (Burinex®), **piréanide** (Eurelix®).
- Action rapide en 5 minutes par voie IV ou en 30 minutes par voie orale, demi-vie = 1 h.
- Effet natriurétique proportionnel à la dose.
- Inhibe cotransport actif Na/K/2 Cl.
- Élimine le calcium.
- Autre effet : **vasodilatation veineuse** (indépendante de l'effet rénale), surtout par voie IV, rapide ; augmente aussi excrétion Mg et Ca.
→ 50 % de biodisponibilité par voie orale : dose orale = 2 x dose IV.

Mode d'action	= **Inhibition directe** de la réabsorption de Na, K et Cl par compétition avec le site Cl du co-**transporteur Na-K-2Cl** des cellules du **segment ascendant de l'anse de Henlé.** - **Inhibe la réabsorption du Ca et Mg** par ↗ du gradient électrique transépithéliale.
Effet	- Excrétion jusqu'à **20-25 %** de la quantité de Na filtrée.

Diurétique thiazidique

= **Sulfamidés, dérivés du benzothiazide** : inhibe la réabsorption de sodium dans la partie proximale du tube distal, au niveau du segment de dilution.
- **Hydrochlorothiazide** (Esidrex®), **indapamide** (Fludex®), **chlortalidone** (Hygroton®).
Délai et durée d'action plus long que les diurétiques de l'anse.

Mode d'action	= **Inhibition directe de la réabsorption de NaCl** par compétition avec le site Cl **du co- trans-porteur NaCl de la membrane apicale des cellules du tube distale.** - Stimule indirectement la **réabsorption de calcium** par augmentation de la réabsorption tubulaire proximale (parallèle au sodium).
Effet	- Effet plus faible : excrétion jusqu'à **5 à 10 %** du sodium filtré.

Diurétique du tube collecteur cortical

= **Epargneurs de potassium** : s'oppose à l'échange Na/K au niveau du tube collecteur cortical.
- Indépendant de l'aldostérone : **amiloride** (Modamide®), triamtérène.
- Antialdostérones : spironolactone (Aldactone®), **éplérenone** (Inspra®).

Mode d'action	= Action au niveau du **canal épithélial sodique ENaC** de la membrane basale des **cellules corticales du tube collecteur**, permettant le passage de Na selon un gradient favorable. - Favorisé par l'aldostérone : augmente le nombre de canaux sodés et de pompes Na-K - ATPase dépendante → majore le gradient de Na. **- Amiloride** : inhibe directement les canaux sodés. **- Antialdostérone** : compétition avec le récepteur intra-cytosolique de l'aldostérone.
Effet	- Effet faible : excrétion de **1 à 3 %** du sodium filtré. - Surtout utilisé en association avec un autre diurétique pour prévenir la fuite de K+.

CONSEQUENCES

= **Natriurèse importante** (dans les 6 h suivant l'administration pour le furosémide), puis **ralentie** dans les 18 h suivantes par l'hypovolémie et la stimulation des mécanismes de rétention hydrosodée.
- Effet immédiat : **réduction du volume plasmatique**, entraînant une **baisse du débit cardiaque** non entièrement compensée par l'élévation des résistances périphériques → **effet antihypertenseur.**
- Effet chronique (plus discuté) : **maintien d'une diminution de la volémie**, compensée par les mécanismes anti-natriurétiques (activation du SRA et du système sympathique).
→ La prise de diurétique permet l'instauration d'un nouvel équilibre de la balance sodée.

Induction d'une balance sodée négative	- **Apports sodés faibles.** → A ne pas remplacer par du sel de régime (KCl) : risque d'hyperkaliémie. **- Diurétique de longue durée d'action**, pris à dose constante. - Dose de diurétique suffisante pour induire une diurèse responsable d'une **hypovolémie.**
Mécanisme de résistance	- Surtout après prise chronique de diurétiques de l'anse : **hypertrophie des cellules tubulaires distales** avec ↗ de l'activité Na-K-ATPase en aval de l'anse.

<table>
<tr><td rowspan="3">INDICATIONS</td><td>Insuffisance cardiaque</td><td>- Diurétique de l’anse ± diurétique thiazidique en cas de rétention hydrosodée (oedèmes réfractaires).
- Renforcé par l’ajout d’antialdostérone type spironolactone à la dose de 25-50 mg/j (épargne potassique, action anti-fibrosante) et éplérone → amélioration de la survie dans l’insuffisance cardiaque évoluée.
- En cas de voie IV : effet natriurétique peut s’apprécier par la mesure de la natriurèse sur un échantillon d’urines, prélevé 2 h après l’injection → si NaU > 50 mEq/L, la réponse est considérée comme efficace.
- Inhibiteur de SGLT2 en cas de FEVG altérée (Recommandation ESC 2020).</td></tr>
<tr><td>HTA</td><td>- Diurétiques thiazidiques à la posologie de 12,5-25 mg/j : en 1re intention, surtout chez les sujets noirs et les personnes âgées.
- Associé préférentiellement à un bloqueur du SRA (IEC/ARA2).
- Cas particuliers :
• Hyperaldostéronisme primaire : traité par spironolactone.
• IRC avec DFG < 30 mL/min : diurétiques thiazidiques peu efficaces, épargneurs de K+ dangereux → diurétiques de l’anse (furosémide 40-500 mg/j).</td></tr>
<tr><td>Autres indications</td><td>- Rétention sodée (décompensation œdémato-ascitique du cirrhotique, syndrome néphrotique) : diurétiques de l’anse préférentiellement ± spironolactone ou amiloride.
- Hypercalcémie majeure : indication possible de furosémide (rare), sous réhydratation parfaite et surveillance clinique et biologique rapprochée.
- Lithiase urinaire récidivante avec hypercalciurie idiopathique : diurétique thiazidique (hypocalciuriant).
- Glaucome chronique : acétazolamide (baisse de la pression intra-occulaire).
- Mal des montagnes : acétazolamide (diminution de l’œdème cérébral).
- Diabète de type II : Inhibiteur de SGLT2.</td></tr>
<tr><td colspan="2">DEBUT</td><td>- Choix du traitement selon : la pathologie traitée, la fonction rénale, la kaliémie, les comorbidités.
- Bilan préthérapeutique : créatininémie, urémie, kaliémie, calcémie, glycémie à jeun.
- Début à posologie minimale efficace.
- Contrôle de l’efficacité thérapeutique et du bilan biologique à 15 jours, puis tous les 6 à 12 mois.
- Interrompre les diurétiques si possible 24 à 48 h avant une injection de produit de contraste iodé.</td></tr>
<tr><td colspan="2">PRECAUTIONS D’UTILISATION ET SUIVI</td><td>- Réduction des apports sodés pour améliorer l’efficacité :
• 5 g NaCl/j en cas d’insuffisance rénale ou HTA.
• 2 à 4 g NaCl/j en cas d’insuffisance cardiaque ou syndrome œdémateux.
- Surveillance pour juger l’efficacité : perte de poids, amélioration de la PA.
- Dépistage des complications :
• Troubles hydroélectrolytiques : dyskaliémies, hyponatrémie.
• Déplétion sodée trop marquée : hypotension orthostatique (attention si association à un bloqueur du SRAA).</td></tr>
<tr><td rowspan="5">EFFETS SECONDAIRES</td><td>Déplétion volémique</td><td>= Tous les diurétiques.
- Favorisée par une diarrhée, un syndrome infectieux, une forte chaleur…
- Risque d’insuffisance rénale fonctionnelle, surtout en cas de prise associée d’IEC/ARA2.</td></tr>
<tr><td>Hypokaliémie</td><td>= Surtout avec les diurétiques proximaux et diurétiques de l’anse, à moindre degré avec les diurétiques thiazidiques (↘ discrète de la kaliémie).
- Surtout en cas :
• D’apports sodés élevés (↗ échange Na-K dans le tube collecteur).
• D’hyperaldostéronisme primaire ou secondaire.
- Suivi :
• Dosage de la kaliémie : avant tout traitement, puis régulièrement.
• Si kaliémie ≤ 3,6 : . Compensation alimentaire : aliments riches en K.
. Adjonction d’un diurétique épargnant le potassium.</td></tr>
<tr><td>Hyponatrémie</td><td>= Surtout avec les diurétiques thiazidiques.
- Surtout chez le sujet âgé ayant une prise de boisson trop abondante, un régime désodé et/ou une autre cause d’hyponatrémie (insuffisance cardiaque, cirrhose, hypothyroïdie).
- Favorisée par une déshydratation extracellulaire (diarrhée, syndrome infectieux, fortes chaleurs).</td></tr>
<tr><td>Hyperkaliémie</td><td>= Diurétiques épargneurs de potassium.
- Surtout si : insuffisance rénale, néphropathie diabétique, IEC/ARA2, prise d’AINS ou supplémentation potassique.
- Triple association IEC-ARA2-anti-aldostérone : formellement contre-indiquée.</td></tr>
<tr><td>Autres</td><td>- Hypomagnésémie : diurétique de l’anse surtout, possible sous diurétique thiazidique.
- Alcalose métabolique : diurétique de l’anse et diurétique thiazidique (contraction volémique et augmentation de la réabsorption des bicarbonates).
- Acidose métabolique : diurétiques proximaux et diurétiques épargneurs de K+.</td></tr>
<tr><td>Métabolique</td><td>- Hypertriglycéridémie et hypercholestérolémie : généralement modérée et transitoire.
- Hyperuricémie : possible avec tous les diurétiques (sauf spironolactone), rarement symptomatique (goutte), n’est pas un facteur de risque cardio-vasculaire.
- Hyperglycémie : diurétique de l’anse et thiazidique, dose-dépendant.</td></tr>
</table>

	Autres	- Thiazidique et acétazolamide : **allergie aux sulfamides.** - Spironolactone : **gynécomastie (largement moindre depuis l'éplérénone), impuissance** chez l'homme, **troubles menstruels** chez la femme. **- Baisse de clairance du lithium** : surveillance rapprochée. - Diurétique de l'anse : **ototoxicité** à forte dose chez l'insuffisant rénal (rare).
IRC	**- Diurétiques thiazidiques** : perdent leur efficacité en cas d'insuffisance rénale < 30 ml/min **- Diurétiques distaux** : risque d'**hyperkaliémie** grave donc contre-indiqués en cas d'insuffisance rénale sévère → Seuls les **diurétiques de l'anse** conservent leur efficacité : indiqués en cas de clairance < 30 ml/min, possiblement à forte posologie	

Diurétique	Site d'action	Mode d'action	Fraction excrétée (FE) du Na	EI	Indication
Acétazo-lamide	**Tubule proximal**	Inhibiteur de l'anhydrase carbonique	Faible	Hypokaliémie Acidose métabolique	Glaucome Alcalose métabolique de reventilation
Diurétique de l'anse	**Anse large ascendante**	Inhibiteur direct du co-transporteur Na - K-2Cl	20-25 %	**Hypokaliémie** **Hyperuricémie** **Hypomagnésémie** **Déshydratation** **Hyponatrémie** **Hyperglycémie** **Hypotension orthostatique** Ototoxicité Torsade de pointe (hypoK)	**Syndrome œdémateux** **OAP** **Insuffisance cardiaque** **HTA** si insuffisance rénale
Diurétique thiazidique	**Tube distal**	Inhibiteur direct du co-transporteur Na - Cl	5-10 %	**Hypokaliémie** **Hyperuricémie** **Hyperglycémie** Déshydratation Hyponatrémie Hypotension orthostatique Torsade de pointe Alcalose	**HTA** (sans insuffisance rénale) **Syndrome œdémateux** (potentialise les effets du diurétique de l'anse)
Diurétique épargneur de potassium	**Tube collecteur cortical**	Blocage du canal épithélial sodique Effet anti-aldostérone	1-3 %	**Hyperkaliémie** **Acidose métabolique** **Gynécomastie** (spironolactone) Insuffisance rénale Déshydratation Hyponatrémie Acidose Impuissance et tb menstruels (spironolactone)	**HTA** **Hyperaldostéronisme primaire** **IC avec FE basse** **Eplérénone : post IDM avec FEVG < 40 %**

Diurétique	**Na**	**K**	**Ca**	**Mg**	**pH**
Diurétique de l'anse	↘	↘	↘	↘	↗
Diurétique thiazidique	↘	↘	↗	↘	↗
Diurétique épargneur de potassium	↘	↗	o	o	↘
Acétazolamide	↘	↘	o	o	↘